

KẾT QUẢ SỐNG THÊM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG CỦA ERLOTINIB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Nguyễn Thị Thúy My¹, Phạm Cẩm Phương², Lê Chính Đại³, Nguyễn Quang Trung⁴, Nguyễn Khánh Toàn¹

¹Khoa nội 2, Bệnh viện Ung bướu Nghệ An, Nghệ An.

²Trung tâm YHHN&UB, Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội.

³Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

⁴Bệnh viện Ung bướu Nghệ An, Nghệ An.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư phổi (UTP) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn thế giới. Điều trị toàn thân đóng vai trò chủ yếu ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn. TKIs được chỉ định trong điều trị bước 1 bệnh ung thư phổi giai đoạn di căn có đột biến EGFR. Nghiên cứu nhằm mục tiêu phân tích kết quả sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng của điều trị erlotinib bước 1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn có đột biến EGFR tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

Đối tượng, phương pháp: Hồi cứu kết hợp tiến cứu 74 bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn có đột biến EGFR được điều trị bằng erlotinib bước 1 tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 01/2017 đến 31/05/2023.

Kết quả: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình $15,5 \pm 1,2$ tháng, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 1 năm là 44,6%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $27,2 \pm 2,4$ tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm là 73,4% và 47,4%. Số lượng cơ quan di căn, di căn não có xạ não hay không, tình trạng nổi ban da và đáp ứng điều trị là các yếu tố liên quan với thời gian sống bệnh không tiến triển. Thời gian sống thêm toàn bộ có liên quan với các yếu tố giới, tình trạng hút thuốc, di căn não có xạ não hay không, tình trạng nổi ban da, đáp ứng bệnh và phác đồ bước 2. Phân tích đa biến cho thấy đáp ứng điều trị có liên quan độc lập đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển; các yếu tố như tuổi, tình trạng hút thuốc, di căn não và đáp ứng bệnh có liên quan độc lập đến thời gian sống thêm toàn bộ.

Kết luận: Điều trị Erlotinib bước 1 cho kết quả sống thêm khả quan trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn có đột biến gen EGFR. Đáp ứng điều trị có liên quan độc lập với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Thời gian sống thêm toàn bộ có liên quan độc lập với tuổi, tình trạng hút thuốc, di căn não và đáp ứng bệnh.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, erlotinib, TKIs.

ABSTRACT

SURVIVAL OUTCOME AND SOME EFFECTIVE FACTORS OF FIRST-LINE ERLOTINIB IN METASTATIC NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Nguyễn Thị Thúy My¹, Phạm Cẩm Phương², Lê Chính Đại³, Nguyễn Quang Trung⁴, Nguyễn Khánh Toàn¹

Objectives: Lung cancer is the leading cause of cancer death around the world. Systemic therapy plays a key role in the treatment of metastatic non - small cell lung cancer patients. Tyrosine kinase inhibitors are indicated in the first

Ngày nhận bài: 10/06/2023. Ngày chỉnh sửa: 30/07/2023. Chấp thuận đăng: 11/08/2023

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thúy My. Email: nguyenthuymy92.tmn@gmail.com. SĐT: 0971639589

Kết quả sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng của Erlotinib...

- line treatment for EGFR mutation metastatic non - small cell lung cancer patients. Analyzing survival outcomes and some influent factors of first - line erlotinib treatment in EGFR mutation metastatic non - small cell lung cancer patients at Nghe An Oncology Hospital.

Methods: Retrospective and prospective analysis of 74 EGFR mutation metastatic non-small cell lung cancer patients were diagnosed and treated with first - line erlotinib at Nghe An Oncology Hospital from January 2017 to May 31, 2023.

Results: The mean progression - free survival (PFS) time was 15.5 ± 1.2 months, the PFS rate at 1 year was 44.6%. The mean overall survival (OS) time was 27.2 ± 2.4 months, the OS rates at 1 year and 2 years were 73.4% and 47.4%, respectively. The number of metastatic organs, brain metastases with or without brain radiation, skin rash, and response to treatment are factors related to progression - free survival time. Overall survival was related to sex, smoking status, brain metastases with or without brain radiation, skin rash, disease response and second - line regimen. Multivariate analysis showed treatment response was independently related to progression - free survival, and factors such as age, smoking status, brain metastases, and disease response were independently related to overall survival.

Conclusions: Treatment first - line erlotinib gave positive survival results in EGFR mutation metastatic non - small cell lung cancer patients. Treatment response was independently associated with progression - free survival. Overall survival was independently associated with age, smoking status, brain metastases, and disease response.

Keywords: Non - small cell lung cancer, EGFR mutation, erlotinib, tyrosine kinase inhibitors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc ung thư phổi khá cao, chiếm khoảng 11,4% trong các loại ung thư và 18% tử vong nói chung [1]. Tại Việt Nam, UTP có tỷ lệ mắc và chết hàng năm nhiều thứ hai, chỉ sau ung thư gan và có xu hướng ngày càng tăng. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 85-90 % trong tổng số UTP [2]. Gần đây tuy có nhiều tiến bộ mới trong chẩn đoán UTP nhưng đa số bệnh nhân đến viện ở giai đoạn đã di căn. Điều trị UTP là điều trị đa mô thức, ở giai đoạn này điều trị toàn thân là vẫn phương pháp chủ yếu. Những năm gần đây với nhiều tiến bộ mới trong nghiên cứu con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào cũng như các đích phân tử và nhất là sự ra đời của các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) đã làm thay đổi đáng kể tiên lượng và thời gian sống bệnh không tiến triển của những bệnh nhân này. Erlotinib là một trong những thuốc được Bộ Y tế chấp thuận trong điều trị UTPKTBN di căn và đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu.

Tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An, thuốc điều trị đích đã được đưa vào sử dụng từ năm 2014, tuy nhiên chưa có đề tài nào với số lượng đủ lớn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với 2 mục tiêu: 1. Phân tích kết quả sống thêm của erlotinib bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn có đột biến EGFR tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An. 2.

Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Bao gồm 74 BN chẩn đoán xác định UTPKTBN di căn có đột biến EGFR và được điều trị erlotinib bước 1 tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 01/2017 đến 31/05/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn là: Bệnh nhân có tuổi > 18 tuổi. Chẩn đoán xác định UTPKTBN biểu mô tuyến di căn theo AJCC 2017. Có đột biến gen EGFR tại các exon 19 hoặc L858R exon 21. Thể trạng tốt PS 0 - 2.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu, cỡ mẫu thuận tiện.

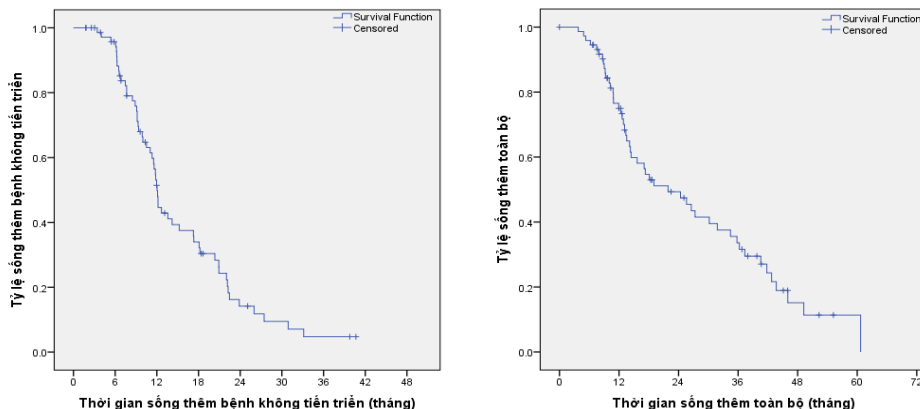
Quy trình nghiên cứu: Bước 1: Thu thập thông tin BN trước điều trị: Khai thác tiền sử và bệnh sử, đánh giá chỉ số toàn trạng ECOG, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Bước 2: Điều trị erlotinib: Thuốc erlotinib 150mg, liều lượng 150mg/ngày, đường uống, uống liên tục ngày 1 lần cho đến khi bệnh tiến triển rõ rệt trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh hay có tác dụng phụ nặng. Uống 1 tiếng trước ăn hoặc sau ăn 2 tiếng, không hút thuốc lá trong thời gian uống thuốc. Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị: Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1: Khám lâm sàng, xét nghiệm máu 1 tháng 1 lần hoặc khi BN có triệu chứng lâm sàng

Kết quả sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng của Erlotinib...

bất thường. Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh sau mỗi 3 đợt điều trị hoặc khi BN có triệu chứng lâm sàng bất thường. Đánh giá kết quả sống thêm: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là thời gian tính từ khi điều trị cho đến khi ghi nhận bệnh tiến triển hoặc tử vong hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu mà bệnh nhân vẫn chưa tiến triển. Thời gian sống thêm toàn bộ là thời gian tính từ thời điểm chẩn đoán cho đến khi bệnh nhân tử vong vì bất kỳ lý do nào hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu mà bệnh nhân vẫn chưa tử vong.

III. KẾT QUẢ

3.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS)



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ OS

PFS trung bình là $15,5 \pm 1,2$ tháng, trung vị là 12 tháng. PFS tại thời điểm 1 năm là 44,6%. OS trung bình là $27,2 \pm 2,4$ tháng, trung vị 21,9 tháng và dài nhất 60,7 tháng. OS tại thời điểm 1 năm và 2 năm là 73,4% và 47,4%.

3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

Bảng 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo các yếu tố

Yếu tố		PFS	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	P
Nhóm tuổi	< 65 tuổi (n = 42)		12,7	3,0	39,8	50,7	0,568
	≥ 65 tuổi (n = 32)		11,8	1,8	40,7	36,3	
Giới tính	Nam (n = 25)		11,6	3,4	25,1	39,4	0,315
	Nữ (n = 49)		12,2	1,8	40,7	47,4	
Hút thuốc	Không (n = 52)		12,2	1,8	40,7	47,9	0,438
	Có (n = 22)		12	3,4	25,1	38,3	
Chỉ số toàn trạng	PS < 1 (n = 58)		12	1,8	39,8	44,1	0,936
	PS > 1 (n = 16)		12,2	2,6	40,7	47,3	
Đột biến EGFR	Exon 19 (n = 45)		12,2	1,8	40,7	49,6	0,109
	Exon 21 (n = 29)		11	1,8	30,9	36,8	

Kết quả sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng của Erlotinib...

Yếu tố		PFS	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	p
Số lượng di căn	1 cơ quan (n = 41)		15,2	1,8	40,7	50,9	0,006
	≥ 2 cơ quan (n = 33)		11	1,8	23,9	36,5	
Di căn não	Không (n = 55)		12,2	1,8	40,7	46,8	0,354
	Có (n = 19)		11	2,6	27,5	38,9	
Di căn não có xạ trị	Không (n = 15)		12	2,6	27,5	42,9	0,024
	Có (n = 4)		6,1	4	13,6	25	
Nổi ban da	Không (n = 26)		11,3	2,6	40,7	20,7	0,034
	Có (n = 48)		17,3	1,8	39,8	56,6	

Có mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với các yếu tố: số lượng cơ quan di căn, di căn não có xạ trị não hay không và tình trạng nổi ban da, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ đáp ứng

Mức đáp ứng	PFS	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	p
Bệnh có đáp ứng (n = 56)		17,3	1,8	40,7	57,2	0.000
Bệnh giữ nguyên (n = 11)		9,3	5,4	14,2	18,2	
Bệnh tiến triển (n = 7)		6,3	3,4	7,7	0	

Trung vị PFS của nhóm bệnh có đáp ứng (17,3 tháng) cao hơn nhóm bệnh giữ nguyên và tiến triển, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,000$). PFS tại thời điểm 1 năm của nhóm bệnh đáp ứng là 57,2%.

Bảng 3: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến PFS

Yếu tố	HR	95%CI	p
Tuổi (< 65, ≥ 65)	0,66	0,32 - 1,36	0,261
Giới (nam, nữ)	0,9	0,33 - 2,45	0,829
Hút thuốc (có, không)	0,47	0,16 - 1,39	0,171
Chỉ số toàn trạng (PS < 1, PS > 1)	0,9	0,36 - 2,3	0,833
EGFR (exon 19, exon 21)	0,74	0,41 - 1,33	0,312
Số lượng cơ quan di căn (1, ≥ 2)	0,63	0,31 - 1,26	0,189
Di căn não (có, không)	0,56	0,29 - 1,08	0,085
Nổi ban da (có, không)	0,63	0,25 - 1,59	0,325
Đáp ứng bệnh (có, không)	7,94	2,91 - 21,65	0,000

Đáp ứng bệnh có liên quan độc lập đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển khi phân tích đa biến, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$.

Kết quả sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng của Erlotinib...

Bảng 4: Thời gian sống thêm toàn bộ theo các yếu tố

Yếu tố \ OS		Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	P
Nhóm tuổi	< 65 tuổi (n = 42)	27,3	0	60,7	81,6	53,2	0,09
	≥ 65 tuổi (n = 32)	14,3	4,9	52,3	62,4	40	
Giới tính	Nam (n = 25)	17,3	5,3	46	64	37,3	0,028
	Nữ (n = 49)	26,6	0	60,7	78,7	53,4	
Hút thuốc	Không (n = 52)	26,6	0	60,7	77,8	53,6	0,017
	Có (n = 22)	15,6	5,3	46	63,6	35,1	
Chỉ số toàn trạng	PS < 1 (n = 58)	19	0	60,7	74,9	47,3	0,358
	PS > 1 (n = 16)	24,4	4,9	41,8	67,7	47,7	
Đột biến EGFR	Exon 19 (n = 45)	25,6	3,8	60,7	76,2	53	0,959
	Exon 21 (n = 29)	15,6	0	55,2	69,2	38,9	
Số lượng di căn	1 cơ quan (n = 41)	27,3	3,8	60,7	74,1	53,4	0,17
	≥ 2 (n = 33)	19	0	49,2	72,4	40,1	
Di căn não	Không (n = 55)	26,6	3,8	60,7	78	53,8	0,202
	Có (n = 19)	14,4	0	55,2	61,1	29,6	
Di căn não có xạ trị	Không (n = 15)	17,1	0	55,2	71,4	40	0,024
	Có (n = 4)	9	6,2	21,9	25	0	
Nổi ban da	Không (n = 26)	14,3	3,8	49,2	62,6	30,7	0,036
	Có (n = 48)	30,2	0	60,7	72,9	56,9	

Thời gian sống thêm toàn bộ có mối liên quan với các yếu tố: giới, tình trạng hút thuốc, di căn não có xạ trị hay không và tình trạng nổi ban da, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5: Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng bệnh

Mức đáp ứng \ OS	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	P
Bệnh có đáp ứng (n = 56)	31,8	0	60,7	84	59,5	0.000
Bệnh giữ nguyên (n = 11)	12,6	7,5	49,2	54,5	9,1	
Bệnh tiến triển (n = 7)	10	5,3	22,5	14,3	0	

Trung vị OS của nhóm bệnh có đáp ứng (31,8 tháng) cao hơn so với nhóm bệnh giữ nguyên và tiến triển, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,000$). OS tại thời điểm 2 năm của nhóm có đáp ứng là 59,5%.

Kết quả sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng của Erlotinib...

Bảng 6: Thời gian sống thêm toàn bộ theo phác đồ bước 2

Mức đáp ứng \ OS	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	p
Triệu chứng (n = 23)	10,8	3,8	26,6	27,7	5,5	0.000
TKIs thế hệ 3 (n = 27)	40,6	9,7	60,7	100	76	
Hóa chất (n = 12)	14,1	0	30,2	70	20	

Trung vị OS của nhóm bệnh được điều trị TKIs thế hệ 3 sau khi thất bại với điều trị là 40,6 tháng cao hơn nhóm điều trị hóa chất và triệu chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,000$). OS tại thời điểm 2 năm của nhóm điều trị TKIs thế hệ 3 là 76%.

Bảng 7: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến OS

Yếu tố	HR	95%CI	p
Tuổi (< 65, ≥ 65)	0,38	0,18 - 0,83	0.015
Giới (nam, nữ)	0,7	0,22 - 2,16	0.530
Hút thuốc (có, không)	0,2	0,06 - 0,67	0.009
Chỉ số toàn trạng (PS < 1, PS ≥ 1)	0,9	0,38 - 2,12	0.812
EGFR (Exon 19, exon 21)	1,17	0,63 - 2,19	0.625
Số lượng cơ quan di căn (1, ≥ 2)	0,61	0,28 - 1,32	0.210
Di căn não (có, không)	0,35	0,17 - 0,71	0.003
Nổi ban da (có, không)	0,73	0,31 - 1,72	0.466
Đáp ứng bệnh (có, không)	5,56	2,07 - 14,92	0.001

Khi phân tích đa biến ta thấy tuổi, tình trạng hút thuốc, di căn não và đáp ứng bệnh có tiên lượng độc lập đến thời gian OS, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thời gian sống thêm

Mục tiêu điều trị UTP giai đoạn muộn là cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng cuộc sống cũng như kéo dài thời gian PFS và OS. Trung bình thời gian PFS là 15,5 + 1,2 tháng (ngắn nhất 1,8 tháng và dài nhất 40,7 tháng), trung vị PFS 12 tháng. PFS tại thời điểm 3 tháng là 98,6%, 6 tháng 88,2% và 1 năm 44,6%. Theo nghiên cứu OPTIMAL trung vị PFS trên BN UTPKTBN có đột biến gen EGFR được điều trị erlotinib bước 1 là 13,1 tháng [3]. Nghiên cứu EURTAC là 9,7 tháng [4]. Bên cạnh đó một phân tích tổng hợp 27 nghiên cứu với 731 BN tương tự là 12,4 tháng [5]. Tác giả Nguyễn Minh Hà trung vị PFS là 10,6 tháng [6]. Kết quả trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với EURTAC và Nguyễn Minh

Hà, có thể giải thích do 100% BN trong nghiên cứu của chúng tôi là ung thư biểu mô tuyến và tỷ lệ đột biến exon 19 chiếm khá cao 60,8%. Đây là 2 yếu tố đã được nhiều nghiên cứu chỉ ra là yếu tố giúp làm tăng hiệu quả điều trị UTP với thuốc nhắm trúng đích TKIs. Mặt khác, khi so sánh với các nghiên cứu điều trị erlotinib bước 2 thấy kết quả trung vị PFS của chúng tôi cũng cao hơn. Theo tác giả Lê Thu Hà (2017) có trung vị PFS là 8,3 tháng hay nghiên cứu WJOG 5108L là 7,5 tháng [7, 8]. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ BN sau khi đã điều trị qua một đến nhiều phác đồ hóa chất thì thường đi kèm với chỉ số toàn trạng kém hơn. Tóm lại, các nghiên cứu đều đã chứng minh được hiệu quả vượt trội của TKIs so với hóa trị chuẩn ở nhóm BN có đột biến EGFR, tuy nhiên trung vị PFS chỉ đạt từ 9,7 - 13,1

tháng. Điều này cho thấy UTPKTBN giai đoạn di căn có tiên lượng rất xấu dù đã được điều trị với phương pháp có tỷ lệ đáp ứng cao.

Thời gian sống thêm toàn bộ chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau, đặc biệt là phương pháp điều trị tiếp theo sau khi bệnh tiến triển. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 62/74 BN tiến triển hoặc ngừng điều trị vì độc tính, trong đó có 23 (37,1%) BN điều trị triệu chứng, 27 (43,5%) BN điều trị TKIs thế hệ 3 và 12 (19,4%) BN điều trị hóa chất. Thời gian OS trung bình là $27,2 \pm 2,4$ tháng, trung vị là 21,9 tháng và dài nhất là 60,7 tháng. OS tại thời điểm 1 năm là 73,4% và 2 năm 47,4%. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu OPTIMAL, ENSURE với trung vị OS tương ứng là 22,8 tháng và 26,3 tháng [9, 10].

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

Khi phân tích mối liên quan giữa thời gian PFS với một số yếu tố chúng tôi thấy rằng: số lượng cơ quan di căn, di căn não có xạ trị não hay không, tình trạng nổi ban da và đáp ứng bệnh là yếu tố có liên quan đến PFS, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm BN có 1 cơ quan di căn có trung vị PFS 15,2 tháng dài hơn so với nhóm 2 cơ quan di căn 11 tháng với $p = 0,006$. Nhóm di căn não không xạ trị có trung vị PFS 12,2 tháng dài hơn nhóm di căn có xạ trị não 6,1 tháng với $p = 0,024$, đây là sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác, có thể do số lượng BN di căn não và xạ não số lượng còn ít, tổn thương u não kích thước lớn nên đáp ứng với xạ trị kém. Nhóm BN có tình trạng nổi ban da có trung vị PFS cao hơn nhóm BN không có tác dụng phụ này, tương ứng là 17,3 tháng và 11,3 tháng, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,034$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Kainis và CS (2018) cũng cho thấy sự liên quan của nổi ban da và PFS với $p < 0,001$ [11]. Trung vị PFS của nhóm bệnh có đáp ứng, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển, lần lượt là tháng 17,3 tháng; 9,3 tháng; 6,3 tháng và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,000$). Kết quả này tương đồng với hầu hết các nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam. Điều này dễ giải thích là do những BN có đáp ứng thì sẽ giảm đáng kể kích thước u, giảm triệu chứng bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống qua đó giúp kéo dài hơn thời gian PFS. Khi phân tích đa biến, đáp ứng bệnh cũng là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian PFS với $p = 0,000$ và khoảng tin cậy 95% không chứa 1.

Ngoài ra, đối với các yếu tố khác trong nghiên cứu chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa. Thời gian trung vị PFS của 2 nhóm tuổi < 65 tuổi và > 65 tuổi lần lượt là 12,7 tháng và 11,8 tháng với $p = 0,568$. Nhóm BN nữ có trung vị PFS là 12,2 tháng cao hơn ở nam giới là 11,6 tháng với $p = 0,315$. Kết quả này tương đồng với tác giả Nguyễn Minh Hà [6]. Nhóm BN có đột biến exon 19 trong nghiên cứu có trung vị PFS là 12,2 tháng cao hơn nhóm có đột biến exon 21 là 11 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,109$. Theo nghiên cứu OPTIMAL, khi phân tích dưới nhóm cho thấy BN có đột biến gen trên exon 19 hiệu quả tốt hơn exon 21 với $p = 0,02$ [3]. Nghiên cứu WJOG 5108L trung vị PFS của 2 nhóm exon 19 và exon 21 lần lượt là 11,5 tháng và 8,5 tháng [8]. Kết quả của chúng tôi khác 2 nghiên cứu trên có thể do cỡ mẫu còn nhỏ, BN đều có thể mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến và thời gian theo dõi của nghiên cứu chưa đủ dài.

Khi phân tích mối liên quan giữa thời gian OS với một số yếu tố chúng tôi thấy rằng: giới, tình trạng hút thuốc, di căn não có xạ não hay không, tình trạng nổi ban da, đáp ứng bệnh và phác đồ điều trị bước 2 có liên quan với OS, sự khác biệt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đối với các yếu tố khác, trong nghiên cứu chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa. Khi phân tích đa biến ta thấy các yếu tố: tuổi, tình trạng hút thuốc, có di căn não và đáp ứng bệnh có tiên lượng độc lập với thời gian OS với $p < 0,05$ và khoảng tin cậy 95% không chứa 1.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn di căn có đột biến EGFR được điều trị bằng erlotinib bước 1 đem lại lợi ích thời gian PFS trung bình $15,5 \pm 1,2$ tháng, tỷ lệ PFS tại thời điểm 1 năm 44,6 %. Thời gian OS trung bình $27,2 \pm 2,4$ tháng, tỷ lệ OS tại thời điểm 1 năm, 2 năm là 73,4% và 47,4%. Số lượng cơ quan di căn, di căn não có xạ não hay không, tình trạng nổi ban da và đáp ứng điều trị là các yếu tố liên quan với thời gian PFS. Thời gian OS có liên quan với các yếu tố giới, tình trạng hút thuốc, di căn não có xạ não hay không, tình trạng nổi ban da, đáp ứng bệnh và phác đồ bước 2. Phân tích đa biến cho thấy đáp ứng điều trị có liên quan độc lập đến thời gian PFS và các yếu tố như tuổi, tình trạng hút thuốc, di căn não, đáp ứng bệnh có liên quan độc lập đến thời gian OS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2021; 71(3): 209-249.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. 2020: 867-892.
3. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011; 12(8): 735-42.
4. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012; 13(3): 239-46.
5. Paz-Ares L, Soulieres D, Moecks J, Bara I, Mok T, Klughammer B. Pooled analysis of clinical outcome for EGFR TKI-treated patients with EGFR mutation-positive NSCLC. J Cell Mol Med. 2014; 18(8): 1519-39.
6. Hà NM, Khánh TV, Văn TT, CS. Erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR. Tạp chí nghiên cứu y học. 2014; Phụ trương 91, 7-14.
7. Hà LT, Đánh giá hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn. 2017, Trường Đại học Y Hà Nội: Luận án Tiến sĩ Y học.
8. Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. J Clin Oncol. 2016; 34(27): 3248-57.
9. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Ann Oncol. 2015; 26(9): 1883-1889.
10. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). Ann Oncol. 2015; 26(9): 1877-1883.
11. Kainis I, Syrigos N, Kopitopoulou A, Gkiozos I, Filiou E, Nikolaou V, et al. Erlotinib-Associated Rash in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Relation to Clinicopathological Characteristics, Treatment Response, and Survival. Oncol Res. 2018; 26(1): 59-69.